

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-309533

(43)Date of publication of application : 07.11.2000

---

(51)Int.Cl. A61K 31/34

A23K 1/16

A23K 1/18

A23L 1/30

A61K 31/00

// A61K 35/78

C07D493/04

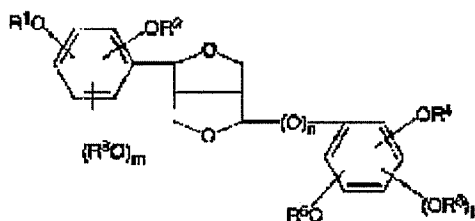
---

(21)Application number : 11-122799 (71)Applicant : RINORU OIL MILLS CO LTD

(22)Date of filing : 28.04.1999 (72)Inventor : SUGANO MICHIIHIRO  
SAKUNO MASANOBU  
KOBAYASHI KAZUAKI  
OKUYAMA HITOSHI  
KASAI MASAOKI  
IWATA TOSHIO

---

(54) BODY FAT REDUCING AGENT CONTAINING DIOXABICYCLO[3.3.0]OCTANE  
DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT



(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a body fat reducing agent having high stability with slight adverse effects by including a dioxabicyclooctane derivative as an active ingredient.

SOLUTION: This body fat reducing agent is obtained by including a dioxabicyclo[3.3.0]octane derivative represented by the formula (R1 to R6 are each H or a 1-3C alkyl or R1 and R2 and/or R4 and R5 together denote methylene or ethylene; n, m and l are each 0 or 1), e.g. sasemin, sesaminol, episesamin, episesaminol, sesamolin,

2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-6-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane or 2,6-bis-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane and a mixture thereof as an active ingredient. The daily dose of the agent for an adult is preferably 1 mg to 10 g expressed in terms of the total amount of the derivative in the case of oral administration.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 30.04.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3205315

[Date of registration] 29.06.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against  
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIP are not responsible for any  
damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

[Claim 1] The body fat reduction agent which makes an active principle the dioxabicyclo [3.3.0] octane derivative expressed with the following general formula (I).

[Formula 1]

(R1 -R6 expresses a hydrogen atom or the alkyl group of carbon numbers 1-3 independently among a formula, respectively, or R1, R2, and/or R4 and R5 become together, it expresses a methylene group or ethylene, and l is n, m and 0, or 1.)

[Claim 2] Said dioxabicyclo [3.3.0] octane derivative Sesamin, SESAMI Norian, episesamin, EPISESAMI Norian, sesamolin, 2-(3, 4-methylenedioxyphenyl)-6-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-3, 7-dioxabicyclo [3.3.0] octane, 2, 6-screw - (3-methoxy-4-hydroxyphenyl) -3, 7-dioxabicyclo [3.3.0] octane, Or the body fat reduction agent according to claim 1 chosen from 2-(3, 4-methylenedioxyphenyl)-6-(3-methoxy-4-hydroxy phenoxy)-3 and 7-dioxabicyclo [3.3.0] octanes and such mixture.

[Claim 3] The eating-and-drinking article or feed which has the body fat reduction operation which comes to contain a dioxo bicyclo [3.3.0] octane derivative according to claim 1 or 2.

[Claim 4] The eating-and-drinking article according to claim 3 or feed used as pet food.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the use in an eating-and-drinking article and the feed field at the body fat reduction agent and list which make an active principle a dioxo bicyclo [3.3.0] octane derivative.

[0002]

[Description of the Prior Art] In recent years, an obesity patient increases also in our country and it is becoming a big social problem. At the Ministry of Health and Welfare, the outline was announced in Heisei 9 in November, last year as a result of the national nutrition survey, and thereby, compared with ten-year and 20-year before, as for the male, the rate of obesity and fault weight showed the upward tendency, and it has pointed out that one person is one person's rate in his 30's at three persons to four in their twenties. As the factor, increase (overeating) of the ingestion, reduction (lack of movement) of movement, fluctuation of body heat generating, etc. are guessed. When it is growing fat, and body fat is accumulated mostly, arteriosclerosis, hypertension, diabetes mellitus, and cardiopathy may be caused and complication, such as an angiopathy, neuropathy, and lowered resistance, may be concurred with.

[0003] Thus, in the society which was conscious of today's health, cautions are turned

to the fat content in food, and meat with little saturated fatty acid is liked.

Furthermore, the interest with big diet, fitness, etc. which adjust people's body fat especially skinfold thickness, visceral fat, etc. is held. It excels in the operation effectiveness under this background, and there is a strong social request to a safe body fat reduction agent.

[0004] A dioxabicyclo [3.3.0] octane derivative, especially sesamin are reported to the paper of the title "the present (Sesamin: A multifunctional Gift From Nature) of the various functions nature from SASEMIN:nature" by "Journal of Chinese Nutrition Society", Sugano (M. Sugano) of 18, 1-11 (1993), and Akimoto (K. Akimoto). This paper has said that it interferes in the delta-5-desaturase which is the enzyme with which SASEMIN desaturates the reaction from dihomo-gamma-linolenic acid to an arachidonic acid as a possible advantage of sesamin. This paper has quoted the reference which discussed the possible effectiveness (strengthening of liver detoxication of a blood cholesterol level fall operation, a chemical, and alcohol, the protective action to the breast cancer induced chemically, and antioxidizing operation in the living body) of others of sesamin again. As far as this invention persons get to know, the report of a purport whose dioxabicyclo [3.3.0] octane derivative has a body fat reduction operation is not yet made.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention is extremely stable and a side effect aims at offering few new body fat reduction agents, the eating-and-drinking article with which it is contained in a list, and feed.

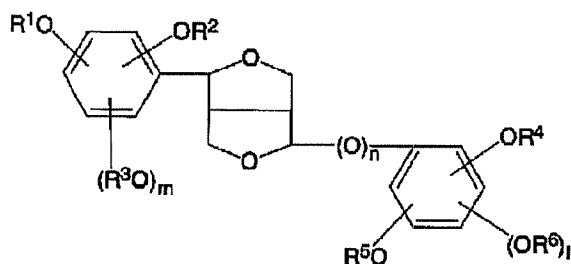
[0006]

[Means for Solving the Problem] As a result of using the index of body fat reduction as a kidney circumference fat and an epididymis circumference fat and repeating research wholeheartedly, this invention persons extracted or isolated from a pepper seed, \*\*\*\*\*, or sesame oil, or came to complete a header and this invention for the dioxabicyclo [3.3.0] octane derivative obtained by composition having a body fat reduction operation. That is, this invention provides the body fat reduction agent which makes an active principle a dioxabicyclo [3.3.0] octane derivative, and a list with the eating-and-drinking article and feed which have the body fat reduction operation which comes to contain this derivative.

[0007]

[Embodiment of the Invention] The dioxabicyclo [3.3.0] octane derivative used by this invention is expressed with the following general formula (I).

[Formula 2]



(R1 -R6 expresses a hydrogen atom or the alkyl group of carbon numbers 1-3 independently among a formula, respectively, or R1, R2, and/or R4 and R5 become together, it expresses a methylene group or ethylene, and l is n, m and 0, or 1)  
 [0008] Specifically Sesamin, SESAMI Norian, episesamin, EPISESAMI Norian, Sesamolin, 2-(3, 4-methylenedioxyphenyl)-6-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-3, 7-dioxabicyclo [3.3.0] octane, 2, 6-screw - (3-methoxy-4-hydroxyphenyl) -3, 7-dioxabicyclo [3.3.0] octane, Or compounds, such as 2-(3, 4-methylenedioxyphenyl)-6-(3-methoxy-4-hydroxy phenoxy)-3 and 7-dioxabicyclo [3.3.0] octane, can be mentioned. Sesamin, episesamin, or such mixture are desirable especially. These compounds may be the forms of a glycoside and the optically active substance is also contained in the invention in this application.

[0009] In this invention, it is independent or said dioxabicyclo [3.3.0] octane derivative (henceforth "the derivative of this invention") can be used combining two or more sorts. Moreover, the derivative of this invention is not what was restricted to the high grade purification object, and can also use the extract (henceforth "the extract which uses the derivative of this invention as a principal component") which uses one sort of said dioxabicyclo [3.3.0] octane derivative, or two or more sorts as a principal component. The extract which uses the derivative of this invention as a principal component can be extracted from the natural product containing the derivative of this invention according to a conventional method. As a natural product containing the derivative of this invention, the by-product of sesame oil, \*\*\*\*\*, and a sesame oil manufacture process, a sesame seed, *Acanthopanax gracilistylus* W.W.Smith, Kiriki, a white fruit tree hide, *Piper longum*, *Asiasari radix*, etc. can be mentioned. The content of the derivative of this invention in the extract which uses the derivative of this invention as a principal component is 5.0 % of the weight or more more preferably, and 2.0 % of the weight or more has preferably the sum total of the content of sesamin and episesamin preferably especially more preferably desirable [ moreover, / content / generally ] 1.0% of the weight or more 0.1% of the weight or more 0.5% of the weight or more 0.05% of the weight or more.

[0010] When using the derivative of this invention as drugs, an administration gestalt may be the thing of what kind of dosage forms, as long as internal use is performed with sufficient convenience, it is independent according to a symptom, respectively about these, or can be combined and used. These various pharmaceutical preparation can be pharmaceutical-preparation-ized using the known adjuvant which can usually be used for a chief remedy in medicinal pharmaceutical preparation technical fields, such as an excipient, a binder, antiseptics, a stabilizer, disintegrator, lubricant, and corrigent, according to the purpose according to a conventional method. Moreover, an isotonicizing agent, a stabilizer, antiseptics, and an aponia-ized agent may be added suitably if needed.

[0011] Moreover, as external preparations, an ointment, cream pharmaceuticals, etc. can be prepared by the usual approach, using vaseline, paraffin, fats and oils, lanolin, macro gall, etc. as a basis. Moreover, although the dose changes with the purpose of administration, or an administration candidate's situations (sex, age, weight, etc.) Usually, in internal use, 1mg – 1mg – 2g 10g per day is the range of 1mg – 200mg still more preferably preferably as a total amount of the derivative of this invention to an adult. Moreover, in the case of parenteral administration, as a total amount of the derivative of this invention, it can adjust suitably and 0.1mg – 1g [ per day ] 0.1mg – 200mg can be preferably prescribed for the patient in 0.1mg – 100mg still more preferably.

[0012] Moreover, the body fat reduction effectiveness of this invention is reinforced by prescribing the derivative of this invention for the patient with conjugated linoleic acid. the case where it uses together with conjugated linoleic acid -- the rate of a compounding ratio of the derivative of this invention, and conjugated linoleic acid -- the derivative 1 weight section of this invention -- receiving -- conjugated linoleic acid -- the 0.01 – 100 weight section -- it is the range of 0.1 – 40 weight section preferably, and it can adjust suitably and a medicine can be prescribed for the patient.

[0013] When using the extract which uses the derivative or this derivative of this invention as a principal component as an eating-and-drinking article and feed (pet food is included), the gestalt The gestalt of the above-mentioned drugs pharmaceutical preparation is sufficient. Solid or liquefied food Luxury goods, for example, a pan, noodles, boiled rice, and confectionary (a biscuit, a cake, and a candy --) Agricultural foods, such as chocolate, Japanese sweets, tofu, and its workpiece, sake, Fermented foods, such as medicinal drinks, mirin, vinegar, soy sauce, and bean paste, a dressing, Fats-and-oils food, such as mayonnaise, margarine, shortening, and edible oil and fat, \*\*\*\* food, such as yogurt, a hum, bacon, and a sausage, and boiled

fish paste — it may lift and you may be processing gestalten, such as marine foods, such as heavens and a light, puffy cake made of ground fish, a fruit-juice drink, a soft drink, a sport drink, an alcoholic beverage, and tea.

[0014] Moreover, although the gestalt of the above-mentioned physic pharmaceutical preparation or an eating-and-drinking article is sufficient as the gestalt when using as health food and functional food, it is protein (although protein, such as milk protein with the high nutritive value which was able to take amino acid balance as a source of protein, soybean protein, and ovalbumin, is used most widely), for example. You may be the natural liquid food, the defined formula diet and the component nourishing food with which the saccharide and fat with which the mixture of an amino acid simple substance besides being the oligopeptide of these decomposition products and an albumen, soybean hydrolyzate, etc. is also used, a trace element, vitamins, an emulsifier, perfume, etc. were blended, and processing gestalten, such as drinkable preparations.

[0015] The eating-and-drinking article or feed of this invention can carry out processing manufacture of the extract which uses the derivative or this derivative of this invention as a principal component at the food raw material which does not contain the derivative of this invention substantially according to requirements, in addition a general manufacturing method. the loadings — the gestalt of dosage forms and food — it is not limited especially although it changes with descriptions, and it is desirable 0.001 – 50% of generally.

[0016] As for the eating-and-drinking article of this invention, it is desirable to carry out the ingestion of the total amount of the derivative of this invention per day as a standard to an adult in the amount which serves as the range of 1mg – 200mg still more preferably 1mg – 2g preferably 1mg – 10g. Furthermore, if conjugated linoleic acid is further blended in the eating-and-drinking article of this invention, the body fat reduction operation which the derivative of this invention has will be reinforced. in this case, the rate of combination of the derivative of this invention, and conjugated linoleic acid — the derivative 1 weight section of this invention — receiving — conjugated linoleic acid — the 0.01 – 100 weight section — it is the range of 0.1 – 40 weight section preferably.

[0017] The following examples of an experiment show that a dioxa bicyclo [3.3.0] octane derivative has a body fat reduction operation.

[Example] The conjugated linoleic acid and sesamin which were used in the following examples are prepared by the following approach.

[Preparation of conjugated linoleic acid (CLA)] 50g of potassium hydroxides was



dissolved in propylene glycol 150g, nitrogen bubbling was performed for after [ the dissolution ] 20 minutes, and the temperature up was carried out to 170 degrees C. 100g of safflower oil was added after the temperature up, and 170 degrees C was made to react under a nitrogen air current for 1 hour. The reaction solution was cooled to the room temperature after reaction termination, and the hydrochloric acid was added, and it was made neutrality, and agitated for 15 minutes. Then, the reaction solution was prepared to pH3, distilled water was added, and it agitated for 5 minutes. Subsequently, the hexane extract was performed 3 times, a NaCl solution and distilled water washed the hexane solution 5%, and dehydration filtration was performed. The hexane was distilled off after filtration and the conjugated-linoleic-acid content fatty acid was obtained.

[0018] [Preparation of sesamin] After adding the ethanol water-solution 400 section to the Society for Cutting Up Men (distillate obtained at deodorization process) 100 section which is the by-product of a sesame oil manufacture process 80% as a solvent and carrying out a heating ring current under churning for 1 hour, overnight gentle placement was carried out at cooling and this temperature at 20 degrees C, and the mixed solution was prepared. The obtained mixed solution was carrying out two-layer separation at the solvent soluble fraction and the solvent insolubility fraction. After carrying out stratification separation of the solvent soluble fraction from this mixed solution, addition mixing of the potassium-hydroxide 24.7 section was carried out 48% at the separated solvent soluble fraction. Overnight neglect of this mixed solution was carried out at 10 degrees C, and sesamins were deposited. After having carried out suction filtration of the deposited sesamins, dissociating and washing in the water 100 section, it dried at 80 degrees C for 3 hours, and the brown solid-state was obtained. Analysis showed that the obtained solid-state was 1:1 mixture (99.5% of purity) of sesamin and episesamin.

[0019] After carrying out preliminary breeding of the Sprague-Dawley system male rat of 14 weeks old of examples, it divided into a total of three groups (each eight groups) of a CLA group 1.0% linolic acid group (control group), 0.2% sesamin group, and 0.2% sesamin +1.0%, and the experimental diet and water which are shown in Table 1 were given freely. The presentation of used CLA was a thing of 11t [ 9c and ]/9t, 11c-18:2 and 10t, and 12c-18:2 which has main two, as shown in Table 2. It slaughtered about the rat of each eight groups after four-week breeding, and each organ was extracted.

[0020] Consequently, there was no difference with intake and body weight gain significant to between groups. Moreover, as shown in Table -3, the organization weight of liver, the kidney, the heart, lungs, a spleen, and a brain did not have the difference in

between groups, but when kidney circumference fat tissue weight and epididymis circumference fat tissue weight decreased and it used together with CLA further rather than the control group in the sesamin addition group, it has checked falling further. From the above thing, without influencing the food consumption and body weight gain of a rat, with the combination of a sesamin independent or sesamin, and CLA, it becomes clear that fat tissue is decreased and it can be used as a body fat reduction agent.

[0021]

Table -1 Feed presentation (AIN-93G) \*\* A part Fruit \*\* Group Control group  
Sesamin group Sesamin +CLA group (g/100g)

Casein	20.0	20.0	20.0	Soybean oil	6.0	6.0	6.0	alpha-corn starch	13.2	13.2	13.2	Sucrose	
	10.0	10.0	10.0	Mineral mixing (AIN-93G)	3.5	3.5	3.5	Vitamin mixing (AIN-93VX)	1.0	1.0			
	1.0			L-cystine	0.3	0.3	0.3	Tartaric-acid choline	0.25	0.25	0.25	Cellulose	5.0
				t-butyl hydroquinone	0.0014	0.0014	0.0014	corn starches	39.7	39.5	39.5	LA (safflower oil)	1.0
				Sesamin	-	0.2	0.2	CLA	-	-	1.0		

Table -2 CLA and fatty acid composition of safflower oil CLA Safflower oil C16:0 (palmitic acid) 6.9 6.7 C18:0 (stearin acid) 2.4 2.4 C18:1 (oleic acid) 15.3 15.1 C18:2 (linolic acid) 0.7 74.1 CLA (conjugated linoleic acid) 74.1 n.d  
t11 [ c9 and ]/t9, c11-18:2 (34.1) - t10, c12-18:2 (35.9) - c11 [ c9 and ]/c10, c12-18:2 (2.5) - t11 [ t9 and ]/t10, t12-18:2 (1.6) - C18:3 (alpha-linolenic acid) - 0.5 In addition to this 0.6 1.2 [0023]

Table -3 Growth and organ weight of a rat A parameter Fruit \*\* Group Control group  
Sesamin group Sesamin +CLA group Body weight gain (g/4weeks) 217 222 219 The amount of feed intake (g/day) 21.0 20.8 20.5 organ weight (g/100g weight)

Liver	4.36	4.88	5.15	Kidney	0.75	0.76	0.77	Heart	0.39	0.35	0.36	Lungs	0.42	0.39	0.39
Spleen	0.22	0.23	0.21	Brain	0.40	0.40	0.39	Kidney circumference fat tissue	1.72	1.47					
	0.97			Epididymis circumference fat tissue	1.13	1.02	1.00								

[0024] After carrying out preliminary breeding of the Sprague-Dawley system male rat of 24 weeks old of examples for five - 11 days, it divided into a total of three groups (each five groups) of a CLA group 1.0% linolic acid group (control group), 0.2% sesamin group, and 0.2% sesamin +1.0%. Experimental diet considered as the basic foods which added soybean oil 1.5% to CE-2 (4.5% of lipid contents) of Japanese Clare, Inc., and made the intake approach the free food intake. The presentation of used CLA was a thing of 11t [ 9c and ]/9t, 11c-18:2 and 10t, and 12c-18:2 which has main two, as shown in Table 2. The liver ring current experiment was conducted after three-week breeding.

[0025] Consequently, intake and body weight gain did not have the difference in

between groups as Table -4. As shown in Table -5, falling further was checked, when the amount of triglyceride secretion from ring current liver decreased rather than a control group in a sesamin addition group and used together with CLA. From the above thing, the triglyceride secretion from liver is decreased with the combination of a sesamin independent or sesamin, and CLA, without influencing the food consumption and body weight gain of a rat, and it is thought that it leads to reduction of body fat.

[0026]

Table -4 Food consumption and body weight gain of a rat Fruit \*\* Group Control group Sesamin group Sesamin +CLA group \*\* Meal Amount (g/day) 25.9 25.3 25.0 Body weight gain (g/day) 8.64 8.22 8.26 [0027]

Table -5 The amount of triglyceride secretion from ring current liver Fruit \*\* Group Control group Sesamin group Sesamin +CLA group (mumol/Liver) 1 hour after a ring current 4.77 3.19 2.69 2 hours after 14.1 8.94 7.52 3 hours after 25.1 16.8 13.8 4 hours after 36.0 25.3 20.4

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-309533

(P2000-309533A)

(43) 公開日 平成12年11月7日 (2000. 11. 7)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 31/34		A 6 1 K 31/34	2 B 0 0 5
A 2 3 K 1/16	3 0 2	A 2 3 K 1/16	3 0 2 A 2 B 1 5 0
		1/18	A 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 C 0 7 1
			B 4 C 0 8 6
審査請求 有 請求項の数4 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-122799

(22) 出願日 平成11年4月28日 (1999. 4. 28)

(71) 出願人 591184437

リノール油脂株式会社

東京都中央区日本橋2丁目13番12号

(72) 発明者 菅 野 道 廣

熊本県熊本市長嶺東1-4-27

(72) 発明者 菅 野 昌 信

宮崎県宮崎市江平西1-5-49

(72) 発明者 古 場 一 哲

長崎県長崎市曙町22-8

(74) 代理人 100064285

弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジオキサピシクロ〔3. 3. 0〕オクタン誘導体を有効成分とする体脂肪低減剤

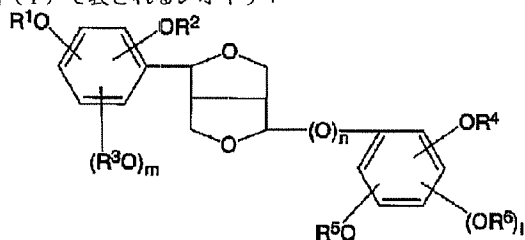
(57) 【要約】

【課題】 安全性が高く、副作用が少ない新規な体脂肪低減剤を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I) で表されるジオキサ\*

\* ピシクロ〔3. 3. 0〕オクタン誘導体を有効成分とする体脂肪低減剤。

【化1】



(式中、R¹ ~ R⁶ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1~3のアルキル基を表し、あるいはR¹とR²及び

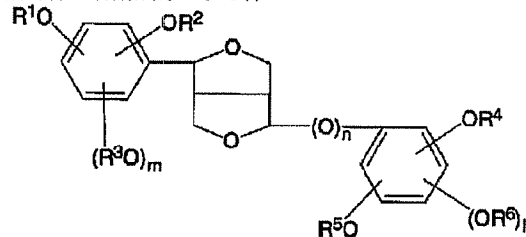
／又はR⁴とR⁵は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、n、m、及びlは0又は1である。)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(1)で表されるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を有効成分とする体\*

\* 脂肪低減剤。

【化1】



(式中、R¹～R⁶はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を表し、あるいはR¹とR²及び／又はR⁴とR⁵は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、n、m、及びlは0又は1である。)

【請求項2】前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体が、セサミン、セサミノール、エピセサミン、エピセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタンおよびこれらの混合物から選択される、請求項1に記載の体脂肪低減剤。

【請求項3】請求項1または2に記載のジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を含有してなる、体脂肪低減作用を有する飲食品または飼料。

【請求項4】ペットフードとして用いられる、請求項3に記載の飲食品または飼料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を有効成分とする体脂肪低減剤、並びに飲食品及び飼料分野におけるその使用に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、我が国においても肥満患者が増大し、大きな社会問題になりつつある。厚生省では昨年11月に平成9年国民栄養調査の結果概要を発表し、これにより10年前、20年前と比べて男性は肥満、過体重の割合が増加傾向を示し、20代の4人に1人が、30代では3人に1人の割合であることを指摘している。その要因としては、食物摂取の増大(過食)、運動の減少(運動不足)、体熱発生の変動等が推測される。肥満になると、体脂肪が多く蓄積することによって動脈硬化、高血圧症、糖尿病、心臓病を引き起こし、血管障害、神経障害、抵抗力低下等の合併症を併発することがある。

【0003】このように、今日の健康を意識した社会では、食物中の脂肪含量に注意が向けられ、飽和脂肪酸が少ない肉が好まれている。更に、人の体脂肪、特に皮下脂肪や内臓脂肪等を調節するダイエット、フィットネス等も大きな関心が持たれている。かかる背景の下、作用効果に優れ、かつ安全な体脂肪低減剤に対する強い社会的要請がある。

【0004】ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体、特にセサミンについては、「Journal of Chinese Nutrition Society」、18、1～11(1993)の菅野(M. Sugano)及び秋本(K. Akimoto)による「サセミン：自然からの多機能性の贈り物(Sesamin: A multifunctional Gift From Nature)」という表題の論文に報告されている。この論文は、セサミンの可能な利点として、サセミンがジホモγ-リノレン酸からアラキドン酸への反応を不飽和化する酵素であるδ-5-デサチュラーゼを干渉することを述べている。この論文はまた、セサミンのその他の可能な効果(血中コレステロール低下作用、化学物質及びアルコールの肝解毒の強化、化学的に誘発された乳癌に対する保護作用、および生体内酸化防止作用)を論じた文献を引用している。本発明者らの知る限り、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体が体脂肪低減作用を有する旨の報告は未だなされていない。

## 【0005】

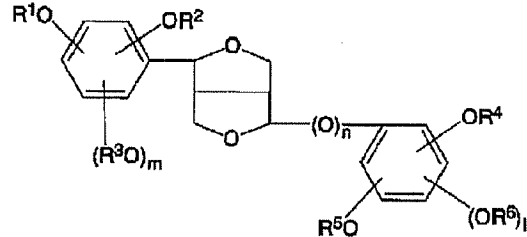
【発明が解決しようとする課題】本発明は、安定性が高く、副作用が少ない新規な体脂肪低減剤、並びにそれを含有する飲食品、飼料を提供することを目的とする。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、体脂肪低減の指標を、腎周辺脂肪及び副睪丸周辺脂肪とし、鋭意研究を重ねた結果、胡椒種子、胡麻粕又は胡麻油等から抽出又は単離した、あるいは合成により得られたジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体が体脂肪低減作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を有効成分とする体脂肪低減剤、並びに該誘導体を含有してなる体脂肪低減作用を有する飲食品、飼料を提供するものである。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明で使用するジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体は、次の一般式 \*



\* (I) で表されるものである。

【化2】

(式中、 $R^1 \sim R^6$  はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1~3のアルキル基を表し、あるいは $R^1$  と $R^2$  及び/又は $R^4$  と $R^5$  は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、 $n$ ,  $m$ , 及び $l$  は0又は1である)

【0008】具体的には、セサミン、セサミノール、エピセサミン、エピセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン等の化合物を挙げることができる。中でもセサミン、エピセサミンまたはこれらの混合物が好ましい。これらの化合物は、配糖体の形であってもよく、また光学活性体も本願発明に含まれる。

【0009】本発明では、前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体(以下「本発明の誘導体」という)を、単独で、又は2種以上を組み合わせ使用することができる。また、本発明の誘導体は高純度精製物に限ったものではなく、前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の1種又は複数種を主成分とする抽出物(以下、「本発明の誘導体を主成分とする抽出物」という)も使用することができる。本発明の誘導体を主成分とする抽出物は、本発明の誘導体を含有する天然物から常法に従って抽出することができる。本発明の誘導体を含有する天然物としては、胡麻油、胡麻粕、胡麻油製造過程の副産物、胡麻種子、五加皮、桐木、白果樹皮、ヒハツ、細辛等を挙げることができる。また本発明の誘導体を主成分とする抽出物における、本発明の誘導体の含有率は一般に0.1重量%以上、好ましくは1.0重量%以上、より好ましくは5.0重量%以上であり、特にセサミンとエピセサミンの含有量の合計が0.05重量%以上、好ましくは0.5重量%以上、より好ましくは2.0重量%以上が望ましい。

【0010】本発明の誘導体を医薬品として用いる場合、投与形態は、経口投与が都合よく行われるものであればどのような剤形のものであってもよく、これらを症

状に応じてそれぞれ単独で、または組み合わせて使用することができる。これら各種製剤は、常法に従い目的に応じて主薬に賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤などの医薬の製剤技術分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。また必要に応じて適宜等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤を加えてもよい。

【0011】また外用剤としては基剤としてワセリン、パラフィン、油脂類、ラノリン、マクロゴール等を用い、通常の方法によって軟膏剤、クリーム剤等を調製することができる。またその投与量は、投与の目的や投与対象者の状況(性別、年齢、体重等)により異なるが、通常、成人に対して経口投与の場合、本発明の誘導体の総量として、1日当たり1mg~10g、好ましくは1mg~2g、さらに好ましくは1mg~200mgの範囲で、また非経口投与の場合、本発明の誘導体の総量として、1日当たり0.1mg~1g、好ましくは0.1mg~200mgの範囲で適宜調節して投与することができる。

【0012】また本発明の誘導体は、共役リノール酸とともに投与することにより、本発明の体脂肪低減効果が増強される。共役リノール酸と併用する場合、本発明の誘導体と共役リノール酸との配合比率は、本発明の誘導体1重量部に対して共役リノール酸が0.01~100重量部、好ましくは0.1~40重量部の範囲で、適宜調節して投与することができる。

【0013】本発明の誘導体又は該誘導体を主成分とする抽出物を飲食品、飼料(ペットフードを含む)として用いる場合、その形態は、上記医薬品製剤の形態でもよく、また固形、あるいは液状の食品は嗜好品、例えばパン、めん類、ごはん、菓子類(ビスケット、ケーキ、キャンデー、チョコレート、和菓子)、豆腐およびその加工品などの農産食品、清酒、薬用酒、みりん、食酢、醤油、味噌などの発酵食品、ドレッシング、マヨネーズ、マーガリン、ショートニング、食用油脂などの油脂食品、ヨーグルト、ハム、ベーコン、ソーセージなどの畜農食品、かまぼこ、揚げ天、はんぺんなどの水産食品、果汁飲料、清涼飲料、スポーツ飲料、アルコール飲料、茶などの加工形態であってもよい。

【0014】また健康食品、機能性食品として用いる場合は、その形態は、上記医薬製剤や飲食品の形態でもよいが、例えば蛋白質（蛋白質源としてはアミノ酸バランスのとれた栄養価の高い乳蛋白質、大豆蛋白質、卵アルブミン等の蛋白質が最も広く使用されるが、これらの分解物、卵白のオリゴペプチド、大豆加水分解物等の他、アミノ酸単体の混合物も使用される）、糖類、脂肪、微量元素、ビタミン類、乳化剤、香料等が配合された自然流動食、半消化態栄養食および成分栄養食や、ドリンク剤等の加工形態であってもよい。

【0015】本発明の飲食品または飼料は、本発明の誘導体を実質的に含有しない食品原料に、本発明の誘導体又は該誘導体を主成分とする抽出物を所要量加えて、一般の製造法により加工製造することができる。その配合量は剤形、食品の形態性状により異なるが、一般には、0.001～50%が好ましいが特に限定されるものではない。

【0016】本発明の飲食品は、成人に対し、目安として1日当たり本発明の誘導体の総量が1mg～10g、好ましくは1mg～2g、さらに好ましくは1mg～200mgの範囲となる量で経口摂取されることが望ましい。さらに本発明の飲食品において、更に共役リノール酸を配合すると、本発明の誘導体のもつ体脂肪低減作用が増強される。この場合、本発明の誘導体と共役リノール酸との配合率は、本発明の誘導体1重量部に対して共役リノール酸が0.01～100重量部、好ましくは0.1～40重量部の範囲である。

【0017】以下の実験例は、ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体が体脂肪低減作用を有することを示すものである。

【実施例】以下の実施例で使用した共役リノール酸およびセサミンは、次の方法で調製したものである。

〔共役リノール酸（CLA）の調製〕プロピレングリコール150gに水酸化カリウム50gを溶解し、溶解後20分間窒素バブリングを行ない、170℃まで昇温した。昇温後、サフラワー油100gを加え、窒素気流下で170℃、1時間反応させた。反応終了後、反応溶液を室温まで冷却し、塩酸を加え中性にし、15分間攪拌した。続いて、反応溶液をpH3に調製し、蒸留水を加\*

\*えて5分間攪拌した。次いで、ヘキサン抽出を3回行ない、ヘキサン溶液を5%NaCl溶液および蒸留水で洗浄し、脱水口過を行なった。口過後、ヘキサンを留去し、共役リノール酸含有脂肪酸を得た。

【0018】〔セサミンの調製〕胡麻油製造過程の副産物であるスカム（脱臭工程で得られた留出物）100部に、溶媒として80%エタノール水溶液400部を加え、攪拌下に1時間加熱環流した後、20℃に冷却、同温度で一晩静置して混合溶液を調製した。得られた混合溶液は溶媒可溶性画分と溶媒不溶性画分とに2層分離していた。この混合溶液から溶媒可溶性画分を成層分離した後、分離した溶媒可溶性画分に48%水酸化カリウム24.7部を添加混合した。この混合溶液を10℃で一晩放置し、セサミン類を析出させた。析出させたセサミン類を吸引濾過して分離し、水100部で洗浄した後、80℃で3時間乾燥し、褐色固体を得た。分析の結果、得られた固体はセサミンとエビセサミンとの1:1混合物（純度99.5%）であることが解った。

#### 【0019】実施例1

4週齢のSprague-Dawley系雄ラットを予備飼育した後、1.0%リノール酸群（対照群）、0.2%セサミン群、0.2%セサミン+1.0%CLA群の計3群（各群8匹）に分け、表1に示す実験食と水を自由に与えた。使用したCLAの組成は表2に示されるように、9c, 11t/9t, 11c-18:2および10t, 12c-18:2の2つが主なものであった。4週間飼育後、各群8匹のラットについて屠殺し、各臓器を摘出した。

【0020】その結果、摂取量および体重増加量は群間に有意な差はなかった。また、表-3に示されるように、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳の組織重量は群間に差はなかったが、セサミン添加群において対照群よりも腎周辺脂肪組織重量及び副睾丸周辺脂肪組織重量は減少し、さらにCLAと併用するとさらに低下することが確認できた。以上のことから、セサミン単独あるいはセサミンとCLAとの組合せにより、ラットの摂食量や体重増加量に影響することなく、脂肪組織を減少させることが判明し、体脂肪低減剤として使用できる。

#### 【0021】

表-1 飼料組成（AIN-93G）

成 分	実 験 群		
	対照群	セサミン群	セサミン+CLA群
		(g/100g)	
カゼイン	20.0	20.0	20.0
大豆油	6.0	6.0	6.0
α-コーンスターチ	13.2	13.2	13.2
スクロース	10.0	10.0	10.0
ミネラル混合 (AIN-93G)	3.5	3.5	3.5
ビタミン混合 (AIN-93VX)	1.0	1.0	1.0
L-シスチン	0.3	0.3	0.3

酒石酸コリン	0.25	0.25	0.25
セルロース	5.0	5.0	5.0
ト-ブチルヒドロキノン	0.0014	0.0014	0.0014
コーンスターチ	39.7	39.5	39.5
LA (サフラワー油)	1.0	1.0	—
セサミン	—	0.2	0.2
CLA	—	—	1.0

## 【0022】

表-2 CLAおよびサフラワー油の脂肪酸組成

	CLA	サフラワー油
C16:0 (パルミチン酸)	6.9	6.7
C18:0 (ステアリン酸)	2.4	2.4
C18:1 (オレイン酸)	15.3	15.1
C18:2 (リノール酸)	0.7	74.1
CLA (共役リノール酸)	74.1	n.d.
c9, t11/t9, c11-18:2	(34.1)	—
t10, c12-18:2	(35.9)	—
c9, c11/c10, c12-18:2	(2.5)	—
t9, t11/t10, t12-18:2	(1.6)	—
C18:3 ( $\alpha$ -リノレン酸)	—	0.5
その他	0.6	1.2

## 【0023】

表-3 ラットの成長および臓器重量

パラメーター	実験群		
	対照群	セサミン群	セサミン+CLA群
体重増加量 (g/4weeks)	217	222	219
飼料摂取量 (g/day)	21.0	20.8	20.5
臓器重量 (g/100g体重)			
肝臓	4.36	4.88	5.15
腎臓	0.75	0.76	0.77
心臓	0.39	0.35	0.36
肺	0.42	0.39	0.39
脾臓	0.22	0.23	0.21
脳	0.40	0.40	0.39
腎周辺脂肪組織	1.72	1.47	0.97
副睾丸周辺脂肪組織	1.13	1.02	1.00

## 【0024】実施例2

4週齢のSprague-Dawley系雄ラットを5～11日間予備飼育した後、1.0%リノール酸群(対照群)、0.2%セサミン群、0.2%セサミン+1.0%CLA群の計3群(各群5匹)に分けた。実験食は日本クレア(株)のCE-2(脂質含量4.5%)に大豆油を1.5%添加した基本食とし、摂取方法を自由摂食とした。使用したCLAの組成は表2に示されるように、9c, 11t/9t, 11c-18:2および10t, 12c-18:2の2つが主なものであった。3週間飼育後、肝臓環流実験を行った。

\*

表-4 ラットの摂食量及び体重増加量

	実験群		
	対照群	セサミン群	セサミン+CLA群

\*【0025】その結果、表-4の通り摂取量および体重増加量は群間に差はなかった。表-5に示されるように、環流肝臓からのトリグリセライド分泌量がセサミン添加群において対照群よりも減少し、CLAと併用することにより更に低下することが確認された。以上のことから、セサミン単独あるいはセサミンとCLAとの組合せにより、ラットの摂食量や体重増加量に影響することなく、肝臓からのトリグリセライド分泌を減少させ、体脂肪の低減につながると考えられる。

## 【0026】



(6)

特開2000-309533

9

10

摂食量 (g/day)	25.9	25.3	25.0
体重増加量 (g/day)	8.64	8.22	8.26

【0027】

表-5 環流肝臓からのトリグリセライド分泌量

	実 験 群		
	対照群	セサミン群	セサミン+CLA群
	(μmol/Liver)		
環流1時間後	4.77	3.19	2.69
2時間後	14.1	8.94	7.52
3時間後	25.1	16.8	13.8
4時間後	36.0	25.3	20.4

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	サーチコード (参考)
A 6 1 K 31/00	6 0 3	A 6 1 K 31/00	6 0 3 K 4 C 0 8 8
			6 0 3 L
			6 0 3 A
// A 6 1 K 35/78		35/78	C
C 0 7 D 493/04	1 0 1	C 0 7 D 493/04	1 0 1 C

(72)発明者 奥 山 齊	F ターム(参考)	2B005 AA05 AA06
東京都中央区日本橋3丁目15番8号 リノール油脂株式会社内		2B150 AA06 AB20 DB01 DD31 DD42 DD57
(72)発明者 笠 井 正 章		4B018 MD07 MD56 ME01 MF01
愛知県名古屋市中区港見町37-15 リノール油脂株式会社名古屋工場内		4C071 AA01 BB01 CC12 DD05 EE05 FF15 GG03 HH05 JJ01 JJ06 LL01
(72)発明者 岩 田 敏 夫		4C086 AA01 AA02 CA01 GA17 MA52 NA14 ZC33 ZC61
東京都中央区日本橋3丁目15番8号 リノール油脂株式会社内		4C088 AB12 AB16 AB36 AB37 AC04 BA08 BA32 MA52 NA14 ZC33